

## **НЕОПТЕРИН – ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

*Лазарчик И. В., Мاستицкая С. Ю.*

*Белорусская медицинская академия последипломного образования*

Научно обосновано, что одним из фундаментальных иммунопатологических механизмов ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) является дисбаланс между активностью различных субпопуляций CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов, которые определяют как Th1 и Th2-клетки. Актуальной продолжает оставаться разработка доступных и информативных для практического здравоохранения лабораторных методов, позволяющих интегрально оценивать патологический процесс. На наш взгляд, перспективным при ЮРА может быть изучение нового иммунологического маркера – неоптерина. Основным продуцентом неоптерина в организме являются моноциты/макрофаги: индуктором синтеза неоптерина в этих клетках

служат интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и в значительно меньшей степени – клетки сосудистого эндотелия. Наряду с ИФН- $\gamma$  мощным костимулятором синтеза неоптерина является фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Закономерности функционирования неоптерина при ювенильном ревматоидном артрите не выяснены.

Цель исследования – провести сравнительное изучение уровня неоптерина в сыворотке крови (СК) и синовиальной жидкости (СЖ) при различных вариантах ювенильного ревматоидного артрита.

Исследовали 47 детей (27 девочек и 20 мальчиков) в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст  $9,4 \pm 5,5$  лет), больных ЮРА, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении 4-й городской детской клинической больницы г. Минска. Диагностику ЮРА и оценку активности процесса осуществляли на основании общепринятых международных критериев Американской коллегии ревматологов. У 11 (23,4%) пациентов диагностирована системная форма болезни, 25 (53,2%) больных имели полиартритический вариант преимущественно суставной формы (ПСФ), у 11 (23,4%) детей с ПСФ выявлен олигоартритический вариант ЮРА (восемь пациентов имели дебют в раннем, трое – в позднем детском возрасте). Иммуноглобулин М ревматоидный фактор (IgM-РФ) в СК выявлен у 12 (25,5%) детей.

Уровень неоптерина в СК и СЖ определяли иммуноферментным методом, используя коммерческие наборы фирмы «Brahms» (Германия), величину содержания неоптерина в СК и СЖ выражали в нмоль/л. По данным фирмы изготовителя, опубликованных данных популяционных исследований средний уровень неоптерина в СК для детей и подростков составляет  $5,4 \pm 2,3$  нмоль/л, а его верхняя граница нормы ( $M \pm 2\sigma$ ) – 10 нмоль/л.

Уровень неоптерина в СК выше 10 нмоль/л зарегистрирован у 26 (55,3%) больных ЮРА; у всех пациентов в СК и СЖ концентрация неоптерина превышал его средние значения. В целом, содержание неоптерина в общей выборке детей с ЮРА в СК составил  $13,6 \pm 1,5$  нмоль/л и достоверно превышало контрольные значения ( $p < 0,001$ ). Средняя концентрация неоптерина в СЖ равнялась  $17,2 \pm 1,3$  нмоль/л, что в 1,3 раза превышало средний уровень неоптерина в СК, однако, достоверных различий между величиной неоптерина в СК и СЖ выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Между концентрацией сывороточного неоптерина и содержанием неоптерина во внутрисуставной жидкости выявлена прямая корреляционная зависимость средней силы ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ).

Обнаружено, что наиболее значимое повышение уровня неоптерина в СК и СЖ происходит у детей при системной форме болезни. У всех пациентов данной группы уровень неоптерина в СК был выше, чем у здоровых лиц. Следует указать на тот факт, что у детей с системными проявлениями болезни концентрация неоптерина достигала максимальных значений: в СК – 51,4 нмоль/л, в СЖ – 30,9 нмоль/л. Среднее содержание неоптерина в СК и СЖ в данной группе пациентов составило  $27,6 \pm 3,8$  нмоль/л и  $30,3 \pm 0,2$  нмоль/л соответственно, и было достоверно выше, чем у пациентов с олиго- и полиартритическими вариантами ЮРА ( $p < 0,001$ ).

У всех пациентов с ПСФ ЮРА с олигоартритическим вариантом процесса концентрация неоптерина в СК была относительно невысокой ( $8,1 \pm 0,2$  нмоль/л), ни у одного из пациентов данной группы содержание сывороточного неоптерина не превышало 10 нмоль/л. В СЖ пациентов анализируемой группы отмечено более значимое повышение уровня неоптерина до  $11,2 \pm 0,2$  нмоль/л. У детей с распространенным суставным синдромом (полиартритический вариант) средняя концентрация неоптерина в СК и СЖ составила  $10,2 \pm 0,4$  нмоль/л и  $17,4 \pm 1,2$  нмоль/л соответственно, что достоверно отличалось от таковых показателей у пациентов с олигоартритическим вариантом и системной формой заболевания ( $p < 0,001$ ). У 13 (52%) из 25 детей с полиартритическим вариантом ПСФ ЮРА уровень неоптерина превысил 10 нмоль/л, во внутрисуставном выпоте уровень неоптерина выше 9 нмоль/л зарегистрирован у всех детей данной выборки.

Обнаружено, что у детей с ЮРА положительных по РФ уровень неоптерина в СК в 2,4 раза, а в СЖ в 1,9 раза выше, чем у серонегативных пациентов ( $p < 0,001$ ). У 10 (83%) из 12 серопозитивных больных ЮРА концентрация неоптерина была выше максимальных контрольных значений. Содержание неоптерина в СЖ выше 9 нмоль/л выявлено у 100% больных анализируемой группы. В данной выборке пациентов ревматоидный процесс характеризовался быстро прогрессирующим, нередко агрессивным течением.

Выявлено, что уровень сывороточного неоптерина достоверно коррелирует со степенью активности процесса ( $r = 0,83$ ,  $p < 0,001$ ), СОЭ ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ), величиной СРБ ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ), количеством лейкоцитов крови ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ), концентрацией РФ в СК ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,001$ ). Наиболее статистически значимая корреляционная зависимость уровня неоптерина СЖ обнаружена с СОЭ ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ), РФ синовиальной жидкости ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ), величиной цитоза СЖ ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ). Результаты корреляционного анализа

указывают на факт тесной положительной взаимосвязи между продукцией неоптерина при ЮРА и содержанием ИФН- $\gamma$ . Следует подчеркнуть наличие прямой корреляционной связи между уровнем неоптерина СК и ИФН- $\gamma$  СК ( $r=0,65$ ,  $p<0,001$ ); концентрацией неоптерина в СЖ и ИФН- $\gamma$  СЖ ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ). Данные результаты согласуются с рядом научных работ, констатирующих тот факт, что ИФН- $\gamma$  усиливает аутоиммунный процесс и может быть отнесен к ключевым цитокинам в патогенезе ЮРА. Одной из закономерностей действия цитокинов является кооперативность. Исходя из этих фундаментальных механизмов иммунного ответа, мы решили проанализировать взаимосвязь неоптерина с уровнем интерлейкина-1 $\alpha$  (ИЛ-1 $\alpha$ ) и фактором некроза опухоли- $\alpha$ . Выбор данных цитокинов для исследования был обусловлен и тем, что эти цитокины обладают частично перекрывающейся и самоиндуцирующей активностью. Результаты корреляционного анализа указывают на тесную взаимосвязь между уровнем сывороточного и синовиального неоптерина с ФНО- $\alpha$  ( $r=0,54$  и  $r=0,61$ ,  $p<0,001$ , соответственно) и ИЛ-1 $\alpha$  ( $r=0,65$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,46$ ,  $p<0,05$  соответственно), это дает основание полагать, что наряду с ИФН- $\gamma$  важным фактором гиперпродукции неоптерина при ЮРА является ФНО- $\alpha$ , обеспечивающий костимуляторный сигнал для синтеза данной молекулы.

Проведенные исследования позволяют констатировать, что продукция неоптерина при ЮРА тесно взаимосвязана с профилем синтеза ряда цитокинов: ИЛ-1 $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ . Уровень неоптерина является маркером активности процесса и интегральным показателем выраженности активации клеточного иммунитета при различных вариантах ЮРА, что определяет его важную роль в патогенезе данного заболевания.